

Translation

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

519,974 #3

PCT/ES2003/000285



Applicant's or agent's file reference ICT-2	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/ES2003/000285	International filing date (day/month/year) 11 June 2003 (11.06.2003)	Priority date (day/month/year) 02 July 2002 (02.07.2002)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C12N 5/02, 5/08, A61K 35/34, A61P 21/00		
Applicant INSTITUTO CIENTIFICO Y TECNOLOGICO DE NAVARRA, S.A.		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.
2. This REPORT consists of a total of 4 sheets, including this cover sheet.
- ☒ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).

These annexes consist of a total of 5 sheets.

3. This report contains indications relating to the following items:

- I ☒ Basis of the report
- II ☐ Priority
- III ☒ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- IV ☐ Lack of unity of invention
- V ☒ Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- VI ☐ Certain documents cited
- VII ☐ Certain defects in the international application
- VIII ☐ Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 02 February 2004 (02.02.2004)	Date of completion of this report 02 November 2004 (02.11.2004)
Name and mailing address of the IPEA/ES	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/ES2003/000285

I. Basis of the report

1. With regard to the elements of the international application:*

- ☐ the international application as originally filed
- ☒ the description:
pages 1 - 32, as originally filed
pages _____, filed with the demand
pages _____, filed with the letter of _____
- ☒ the claims:
pages 33 - 36, as originally filed
pages 37 - 39, as amended (together with any statement under Article 19
pages _____, filed with the demand
pages 37 - 39, filed with the letter of 03 November 2004 (03.11.2004)
- ☒ the drawings:
pages _____, as originally filed
pages _____, filed with the demand
pages 1 / 1, filed with the letter of 03 November 2004 (03.11.2004)
- ☐ the sequence listing part of the description:
pages _____, as originally filed
pages _____, filed with the demand
pages _____, filed with the letter of _____

2. With regard to the language, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language _____ which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rule 23.1(b)).
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
- ☐ the language of the translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in written form.
- ☐ filed together with the international application in computer readable form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
- ☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
- ☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages _____
- ☐ the claims, Nos. _____
- ☐ the drawings, sheets/fig _____

5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).**

* Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rule 70.16 and 70.17).

** Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.
PCT/ES 03/00285

Supplemental Box

(To be used when the space in any of the preceding boxes is not sufficient)

Continuation of: III.1

Non-establishment of opinion with regard to novelty,
inventive step and industrial applicability

Claims 26 to 30 concern subject matter which, in the
opinion of this Authority, is covered by the provisions
of PCT Rule 67.1(iv) concerning methods of treating the
human or animal body by surgery or therapy, as well as
diagnostic methods.

Therefore no opinion concerning the novelty, inventive
step or industrial application of the subject matter of
these claims has been established (PCT Article
34(4)(a)(i)).

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/ES 03/00285

V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Claims	1-25	YES
	Claims		NO
Inventive step (IS)	Claims	1-25	YES
	Claims		NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-25	YES
	Claims		NO

2. Citations and explanations

The invention according to the present international application describes the obtaining and handling of autologous human progenitor mother cells in conditions enabling them to be used in cell therapy. In particular, the invention relates to an autologous culture method and its use for obtaining, preparing, subsequently culturing and expanding these cells. The invention also relates to compositions enriched with these cells and to processes for therapeutic treatment by implanting these compositions. As stated in Box III, this Authority will not establish an opinion on the novelty, inventive step or industrial application of the subject matter of claims 26 to 30.

None of the documents cited in the international search report, either alone or in combination, contains any technical matter which may be considered relevant to the current claims.

Therefore, those documents merely reflect the state of the art. Consequently the invention is novel and is considered to involve an inventive step and have industrial applicability.

TRATADO DE COOPERACIÓN EN MATERIA DE PATENTES

PCT

REC'D 03 DEC 2004

WIPO

PCT

INFORME DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

(Artículo 36 y Regla 70 del PCT)

Referencia del expediente del solicitante o del mandatario ICT-2	PARA ACCIÓN	Véase la notificación de transmisión del informe de examen preliminar internacional (formulario PCT/IPEA/416).
Solicitud internacional N° PCT/ES2003/000285	Fecha de presentación internacional (día/mes/año) 11 Junio 2003 (11.06.2003)	Fecha de prioridad (día/mes/año) 02 Julio 2002(02.07.2002)
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o a la vez clasificación nacional e IPC C12N5/02, C12N5/08, A61K35/34, A61P21/00		
Solicitante INSTITUTO CIENTIFICO Y TECNOLOGICO DE NAVARRA, S.A., PROSPER CARDOSO, Felipe, y otros.		

1. El presente informe de examen preliminar internacional, emitido por la Administración encargada del examen preliminar internacional, se transmite al solicitante conforme al Artículo 36.

2. Este INFORME comprende 4 hojas, incluida la presente hoja de portada.

☒ Está acompañado de ANEXOS, es decir, de hojas de la descripción, las reivindicaciones o los dibujos que han sido modificados y que sirven de base al presente Informe o de hojas que contienen rectificaciones efectuadas ante la Administración encargada del examen preliminar internacional (véase la Regla 70.16 y la Instrucción 607 de las Instrucciones Administrativas del PCT).

Esos anexos comprenden 5 hojas.

3. El presente informe contiene indicaciones relativas a los puntos siguientes:

- I ☒ Base del Informe
- II ☐ Prioridad
- III ☒ Falta de formulación de opinión sobre la novedad, la actividad inventiva y la posibilidad de aplicación industrial
- IV ☐ Falta de unidad de invención
- V ☒ Declaración motivada según el Artículo 35.2) sobre la novedad, la actividad inventiva y la posibilidad de aplicación industrial; citas y explicaciones en apoyo de esta declaración
- VI ☐ Ciertos documentos citados
- VII ☐ Defectos en la solicitud internacional
- VIII ☐ Observaciones relativas a la solicitud internacional

Fecha de presentación de la solicitud de examen preliminar internacional 02 FEBRERO 2004 (02.02.2004)	Fecha de finalización del presente informe 02 NOVIEMBRE 2004 (02.11.2004)
Nombre y dirección postal de la Administración encargada del examen preliminar internacional OEPM C/ Panamá 1, 28071 Madrid N° de telecopiador 91 349 53 04	Funcionario autorizado Marta Hernández Cuéllar N° de teléfono: +34 91 3495545

INFORME DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

Solicitud internacional N°

PCT/ES03/000285

I. Base del Informe

1. Por lo que respecta a los elementos de la solicitud internacional*:

- ☐ La solicitud internacional tal como se presentó inicialmente
- ☒ la descripción:
 - páginas 1-32, tal como se presentaron inicialmente
 - páginas , presentadas con la solicitud de examen preliminar internacional
 - páginas , presentadas con una carta fechada el __/__/__
- ☒ las reivindicaciones:
 - Páginas 33-36 , tal como se presentaron inicialmente
 - Páginas 37-39 , modificadas (acompañadas, en su caso, de una declaración) según el Artículo 19
 - páginas , presentadas con la solicitud de examen preliminar internacional
 - páginas 37-39, presentadas con una carta fechada el 03/11/2004
- ☒ los dibujos:
 - páginas tal como se presentaron inicialmente
 - páginas , presentadas con la solicitud de examen preliminar internacional
 - Páginas 1/1 , presentadas con una carta fechada el 03/11/2004
- ☐ la parte de la descripción reservada a la lista de secuencias:
 - páginas , tal como se presentaron inicialmente
 - páginas , presentadas con la solicitud de examen preliminar internacional
 - páginas , presentadas con una carta fechada el __/__/__

2. Por lo que respecta al idioma, todos los elementos indicados a continuación estaban a disposición de la Administración o se le han entregado en el idioma de presentación de la solicitud internacional, salvo que en este punto se indique otra cosa.

Esos elementos estaban a disposición de la Administración o se le han entregado en el idioma siguiente que es:

- ☐ el idioma de una traducción entregada a los fines de la búsqueda internacional (según la Regla 23.1.b)).
- ☐ el idioma de publicación de la solicitud internacional (según la Regla 48.3.b)).
- ☐ el idioma de la traducción entregada a los fines del examen preliminar internacional (según la Regla 55.2 ó 55.3).

3. Por lo que respecta a las secuencias de nucleótidos o de aminoácidos divulgadas en la solicitud internacional, la opinión escrita se ha formulado sobre la base de las lista de secuencias:

- ☐ contenida en la solicitud internacional, en forma escrita.
- ☐ presentada con la solicitud internacional, en forma legible por ordenador.
- ☐ entregada posteriormente a la Administración, en forma escrita.
- ☐ entregada posteriormente a la Administración, en forma legible por ordenador.
- ☐ Ha sido entregada la declaración, según la cual la lista de secuencias presentada por escrito y entregada posteriormente no va más allá de la divulgación contenida en la solicitud tal como fue presentada.
- ☐ Ha sido entregada la declaración, según la cual las informaciones grabadas en forma legible por ordenador son idénticas a las de la lista de secuencias presentada por escrito.

4. ☐ Las modificaciones han ocasionado la anulación:

- ☐ de la descripción, páginas
- ☐ de las reivindicaciones, Nos.
- ☐ de los dibujos, hojas/fig.

5. ☐ El presente informe ha sido formulado como si no se hubiesen presentado (algunas) de las modificaciones, que se ha considerado que iban más allá de la exposición de la invención tal como fue presentada, como se indica en el recuadro suplementario (Regla 70.2.c)).

* Las hojas de réemplazo entregadas a la Oficina receptora en respuesta a un requerimiento efectuado según el Artículo 14 se consideran en el presente informe como "inicialmente presentadas".

INFORME DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

Solicitud internacional N°

PCT/ES03/000285

III. Falta de formulación de opinión sobre la novedad, la actividad inventiva y la posibilidad de aplicación industrial

1. No se ha examinado la cuestión de si el objeto de la invención reivindicada parece ser nuevo, implicar una actividad inventiva (no ser evidente) o ser susceptible de aplicación industrial, por lo que respecta:

- ☐ al conjunto de la solicitud internacional,
☒ a las reivindicaciones Nos. 26-30

debido a que:

- ☒ la solicitud internacional o las reivindicaciones Nos. en cuestión se refieren al objeto siguiente, respecto del cual la Administración no está obligada a efectuar un examen preliminar internacional (*precisar*):

Las reivindicaciones 26-30 se refieren a una materia que esta Administración considera que está afectada por las disposiciones de la Regla 67.1 (iv) PCT, sobre métodos de tratamiento quirúrgico o terapéutico del cuerpo humano o animal, así como medios de diagnóstico.

Consecuentemente, no se formulará ninguna opinión con respecto a la novedad, actividad inventiva y aplicación industrial de la materia de esas reivindicaciones (Artículo 34(4)(a)(i) PCT)

- ☐ la descripción, las reivindicaciones o los dibujos (Indíquense los elementos a continuación) o las reivindicaciones Nos. en cuestión no son claros, de manera que no es posible formular una opinión significativa (*precisar*):

- ☐ las reivindicaciones o las reivindicaciones Nos. en cuestión, no se fundan de manera adecuada en la descripción, de manera que no es posible formular una opinión significativa.

- ☐ no se ha emitido informe de búsqueda internacional para las reivindicaciones Nos. en cuestión.

2. La lista de secuencias de nucleótidos o de aminoácidos no está en conformidad con la norma prevista en el Anexo C de las *Instrucciones Administrativas*, de manera que no es posible formular una opinión escrita:

- ☐ no se ha proporcionado la lista presentada por escrito o no está en conformidad con la norma.
☐ no se ha proporcionado la lista en forma legible por ordenador o no está en conformidad con la norma.

INFORME DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

Solicitud internacional N°

PCT/ES03/000285

V. Declaración motivada según la Regla 66.2.a)ii) sobre la novedad, la actividad inventiva y la posibilidad de aplicación industrial; citas y explicaciones en apoyo de esta declaración

1. Declaración

Novedad	Reivindicaciones 1-25	SÍ
	Reivindicaciones	NO
Actividad inventiva	Reivindicaciones 1-25	SÍ
	Reivindicaciones	NO
Posibilidad de aplicación industrial	Reivindicaciones 1-25	SÍ
	Reivindicaciones	NO

2. Citas y explicaciones (Regla 70.7)

En la presente solicitud internacional, la invención describe la obtención y manipulación de células madre progenitoras autólogas humanas bajo condiciones que permiten su empleo en terapia celular. En particular, la invención se refiere a un medio de cultivo autólogo y su empleo para la obtención, preparación y posterior cultivo y expansión de dichas células. La invención asimismo se refiere a composiciones enriquecidas de dichas células y a procedimientos de tratamiento terapéutico mediante el implante de las mencionadas composiciones. Como ya se ha indicado en el apartado IV esta Oficina no formulará opinión sobre la novedad, actividad inventiva y la aplicación industrial de las reivindicaciones 26-30.

Ninguno de los documentos citados en el Informe de Búsqueda Internacional, o cualquier combinación de ellos aporta contenido técnico que se pueda considerar relevante respecto a las reivindicaciones solicitadas.

Por lo tanto, dichos documentos son solo documentos que reflejan el estado de la técnica. En consecuencia la invención es nueva y se considera que implica actividad inventiva y que tiene aplicación industrial.

03.11.2004

37

anti-CD56 humano, opcionalmente, unidos a microesferas magnéticas, y la selección de las células que manifiestan un fenotipo CD56+/CD45-.

5 23. Composición enriquecida en células madre-progenitoras musculares autólogas humanas que comprende, al menos, un 70% de dichas células madre-progenitoras musculares autólogas humanas en un medio de cultivo autólogo de células madre-progenitoras musculares autólogas humanas según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8.

10 24. Composición farmacéutica que comprende, al menos, 20 millones de células, con una densidad celular de, al menos, 50 millones de células/ml y, al menos, 40% de células madre-progenitoras autólogas CD56+/CD45-, medio de cultivo autólogo de células madre-progenitoras autólogas según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, y, al menos, un excipiente farmacéuticamente aceptable.

15 25. Composición farmacéutica según la reivindicación 24, que comprende entre 20 y 200 millones de células, con una densidad celular comprendida entre 50 y 70 millones de células/ml y, al menos, 70% de células madre-progenitoras autólogas CD56+/CD45-, medio de cultivo autólogo de células madre-progenitoras autólogas
20 según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, y, albúmina humana en una cantidad comprendida entre 0,1% y 20% en peso respecto al total.

26. Un procedimiento terapéutico de cardiomioplastia celular autóloga para crear, regenerar y reparar tejido miocárdico disfuncional mediante el implante de una
25 composición farmacéutica que comprende células madre-progenitoras musculares autólogas humanas, regeneradoras de tejido cardíaco, expandidas y mantenidas *ex vivo* en un medio de cultivo autólogo; comprendiendo dicho procedimiento recoger una muestra de material procedente del cuerpo del paciente objeto del implante posterior que comprende células madre-progenitoras musculares autólogas humanas, expandir dichas
30 células mediante cultivo en un medio de cultivo autólogo de células madre-progenitoras autólogas según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, e implantar las células madre-progenitoras autólogas humanas recolectadas en el paciente al que previamente se le

HOJA MODIFICADA

BEST AVAILABLE COPY

había extraído dicho material conteniendo las células madre-progenitoras musculares autólogas.

27. Un procedimiento terapéutico de cardiomioplastia celular autóloga para crear, regenerar y reparar tejido miocárdico disfuncional mediante el implante de una composición farmacéutica que comprende células madre-progenitoras musculares autólogas humanas, regeneradoras de tejido cardíaco, expandidas y mantenidas *ex vivo* en un medio de cultivo autólogo; y donde dicho procedimiento comprende los siguientes pasos:

10

a) la toma al paciente de una biopsia de músculo esquelético tomada de un músculo, preferentemente, preacondicionado mediante una inyección intramuscular de un anestésico local;

15

b) la preparación de un medio de cultivo de las células madre-progenitoras autólogas humanas, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, a partir de suero autólogo del paciente;

20

c) la preparación de una composición enriquecida de células madre-progenitoras musculares autólogas humanas a partir de la biopsia de a) y del medio de cultivo de b);

25

d) la preparación de una composición farmacéutica a partir de la composición de c); y

e) el implante de la composición farmacéutica de células madre-progenitoras autólogas humanas de d) en lesiones miocárdicas.

30

28. Procedimiento según la reivindicación 27, en el que el implante de dicha composición de células madre-progenitoras autólogas humanas se realiza mediante inyección directa en la región periférica a la cicatriz del infarto o por inyección en los espacios intercoronarios de ambos ventrículos.

HOJA MODIFICADA

BEST AVAILABLE COPY

29. Procedimiento según la reivindicación 27, en el que el implante de dicha composición de células madre-progenitoras autólogas humanas se realiza mediante administración sistémica o intracoronaria mediante acceso venoso percutáneo.

5

30. Procedimiento según la reivindicación 27, en el que el implante de dicha composición de células madre-progenitoras autólogas humanas se realiza mediante un sistema robotizado y computerizado.

RESUMEN

**MEDIO DE CULTIVO DE CÉLULAS MADRE-PROGENITORAS
AUTÓLOGAS HUMANAS Y SUS APLICACIONES**

- 5 El medio de cultivo autólogo de células madre-progenitoras autólogas humanas comprende: entre 0,1% y 90% en peso de suero humano autólogo; entre 0,1 y 10.000 UI/ml de heparina; entre 0,1 y 10.000 UI/ml de protamina; y un medio de cultivo con nutrientes básicos con o sin glutamina, en cantidad suficiente hasta el 100% en peso, y es útil para cultivar y expandir células madre-progenitoras autólogas humanas. Composiciones conteniendo dichas células pueden ser implantadas en el paciente
- 10 mediante un procedimiento de cardiomioplastia celular autóloga para crear, regenerar y reparar tejido miocárdico disfuncional.

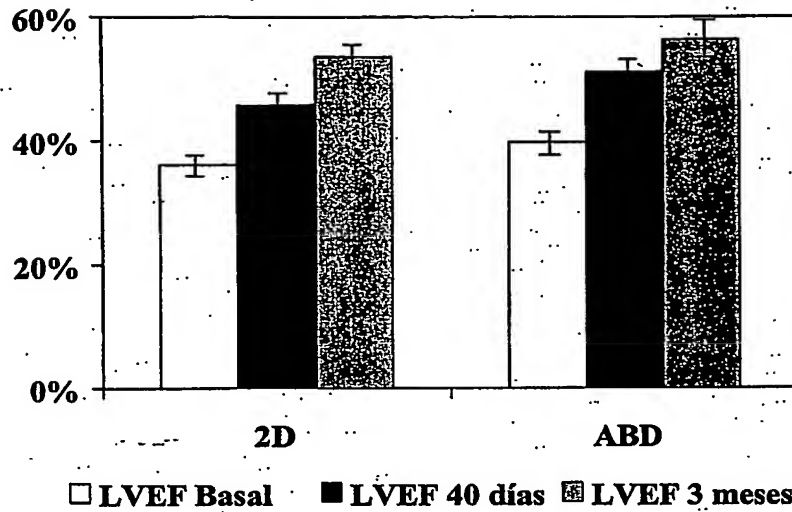


FIGURA 1

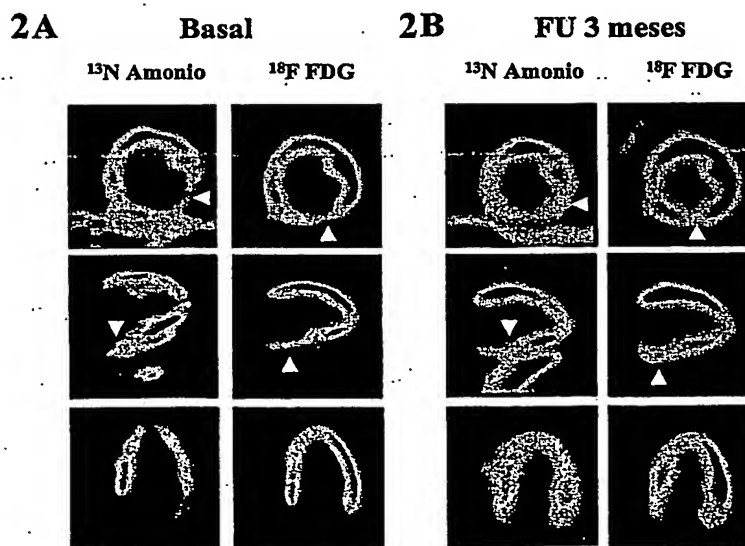


FIGURA 2